临床研究

皮内注射亚甲蓝治疗老年胸段中重度带状疱疹

崔吉正[1],张津玮[2],张 云[1],马正良[2]
[1]南京医科大学公共卫生学院流行病学系,江苏 南京 211166;[2]南京医科大学鼓楼临床学院,江苏 南京 210008

摘要:目的 探讨皮内注射亚甲蓝治疗老年中重度带状疱疹神经痛及预防带状疱疹后遗神经痛的疗效。**方法** 64例带状疱疹神经痛患者随机分为A、B两组,在抗病毒治疗基础上,A组加用皮内注射亚甲蓝及利多卡因,B组加用皮内注射利多卡因。疗程为10 d,两组在治疗第11、30、60、90天随访,对比分析两组患者的疱疹评价指标、疼痛评价指标、带状疱疹后遗痛发生率、综合疗效方面差异。**结果** 两组患者基线特征相似(P>0.05)。A组止疱时间、结痂时间、脱痂时间均短于B组(P<0.05)。A组治疗后疼痛强度、疼痛缓解时间均短于B组(P<0.05)。带状疱疹后遗神经痛发生率,A组在30 d随访时低于B组(P<0.05),60 d、90 d随访差异无统计学意义(P>0.05)。综合疗效比较,A组总有效率为93.8%,B组总有效率为62.5%,A组疗效优于B组。**结论** 皮内注射亚甲蓝治疗带状疱疹可缩短病程,缓解疼痛,降低带状疱疹后遗神经痛的发生。

关键词:亚甲蓝;皮内注射;带状疱疹;带状疱疹后遗神经痛

Efficacy of intracutaneous methylene blue injection for moderate to severe acute thoracic herpes zoster pain and prevention of postherpetic neuralgia in elderly patients

CUI Jizheng[1], ZHANG Jinwei[2], ZHANG Yun[1], MA Zhengliang[2]
[1]Department of Epidemiology, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; [2]Department of Anesthesiology, Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy of intradermal injection of methylene blue for treatment of moderate to severe acute thoracic herpes zoster and prevention of postherpetica neuralgia in elderly patients. **Methods** Sixty-four elderly patients with herpes zoster were randomized to receive a 10-day course of intradermal injection of methylene blue and lidocaine plus oral valaciclovir (group A, 32 cases) and intradermal injection of lidocaine plus oral valaciclovir (group B). Herpes evaluation index, pain rating index, incidence of postherpetic neuralgia, and comprehensive therapeutic effect were compared between the two groups at 11, 30 and 60 days after the treatment. **Results** The baseline characteristics were comparable between the two groups (all P>0.05). Compared with that in group B, the time for no new blister formation, blister incrustation and decrustation, and pain relief was significantly shortened in group A (P<0.05) with also obviously lower pain intensity after the treatment. The incidence of postherpetic neuralgia was significantly lower in group A than in group B at 30 days (P<0.05), but not at 60 and 90 days after the treatment. The total clinical response rate was 93.8% in group A, much higher than that in group B (62.5%, P<0.05). **Conclusion** Intradermal injection of methylene blue can effectively shorten the disease course, reduce the pain intensity and prevent the development of postherpetic neuralgia in elderly patients with herpes zoster.

Key words: methylene blue; intradermal injection; herpes zoster; postherpetic neuralgia

带状疱疹(HZ)为临床常见病,多发病,随着年龄增长,其发病率逐渐增加,<50岁其发病率为1~4/1000,≥50岁其发病率为7~8/1000,>80岁其发病率为10/1000[1],其年发病率大约在3~5/1000人[2]。带状疱疹后遗神经痛(PHN)为HZ的最常见并发症,年发病率大约在3.9~42.0/10万[3],且经正规抗病毒治疗后在≥50岁人群中其发病率仍在10%~30%[4]。PHN严重影响患者生活质量,增加社会负担[5],PHN一旦形成,其治疗效果不理想,难度增加[6]。因此,寻找积极有效治疗HZ及预防PHN发生的方法,是目前亟须解决的临床问题。

年龄和急性期HZ疼痛的强度是PHN发生的重要危险因素[7-9]。因此,控制老年HZ患者急性期疼痛的程度是预防PHN发生的关键所在。皮内注射局麻药复合皮质激素可有效治疗HZ及预防PHN的发生,但其对老年合并中重度疼痛的HZ患者效果不佳[10-11]。研究表明亚甲蓝可用于神经痛的治疗[12-14],目前临床上运用皮内注射亚甲蓝来治疗术后急性疼痛及顽固性瘙痒症[15-18],

收稿日期:2016-06-16
基金项目:国家自然科学基金(81473036);江苏省自然科学基金青年项目(BK20160423);连云港市科技局课题(ZD1501)
Supported by National Natural Science Foundation of China (81473036).
作者简介:崔吉正,博士,主治医师, E-mail: cuijizheng@126.com
通信作者:张 云,研究员,博士生导师,E-mail: zhangyunvip@126.com;马正良,教授,博士生导师,E-mail: 13611586781@163.com

效果良好。因此,本研究采用皮内注射亚甲蓝治疗HZ,观察其治疗HZ及预防PHN的疗效及安全性。

1 对象和方法

1.1 研究对象

2014年03月~2015年02月在连云港市第一人民医院疼痛科、皮肤科就诊的门诊或住院HZ病例共64例,以查随机表的方法,随机分为2组,每组32例,A组:皮内注射亚甲蓝及利多卡因+口服伐昔洛韦组,B组:皮内注射利多卡因+口服伐昔洛韦组。入选标准:HZ部位为胸段;疼痛强度(VAS)≥40分,病程在1~7 d内;未经抗病毒及止痛治疗者;年龄在50岁以上者。排除标准:胸段以外部位的HZ;合并严重糖尿病、恶性肿瘤及严重的心脑血管、肝、肾、造血系统等原发性疾病或全身衰竭者,精神病患者,结缔组织病、血友病患者,有出血倾向的患者;过敏体质及对多种药物过敏者;妊娠或哺乳期妇女;病情危重,难以对治疗的有效性和安全性做出确切评价者。

1.2 治疗方法

A组:皮内注射亚甲蓝(国药准字H 32024827,济川药业集团有限公司)及利多卡因(国药准字H37022147,山东华鲁制药有限公司),同时口服伐昔洛韦(国药准字H10960079,丽珠集团丽珠制药厂)。皮内注射:患者取卧位,常规消毒后,在疼痛部位处相应神经节段乳头线,腋中线,肩胛下线行皮内注射治疗,沿表皮与真皮层注射,用4号注射针头行皮内注射,进针深度约为0.1 cm,每个皮丘注入约1 mL药液,使之直径为1.5~2 cm苍白桔皮样皮丘,每个皮丘间隔1.5 cm。治疗液配方:2%利多卡因4 mL+亚甲蓝注射液10 mg(1 mL)+生理盐水5 mL共10 mL,1周注射1次,共注射2次。口服盐酸伐昔洛韦300 mg/次,2次/d,10 d一疗程。B组:皮内注射2%利多卡因4 mL+生理盐水6 mL共10 mL,同时口服盐酸伐昔洛韦,方法同A组。

1.3 观察指标及疗效判定

1.3.1 *疱疹评价指标* (1)止疱时间(d):水疱停止增多所需时间。止疱时间=水疱停止增多的日期-开始起疱的日期;(2)结痂时间(d):水疱干涸结痂面积≥50%的时间。结痂时间=水疱干涸结痂面积≥50%的日期-开始起疱的日期;(3)脱痂时间(d):痂皮完全脱落的时间。脱痂时间=痂皮完全脱落的日期-开始起疱的日期。以上各项于试验第1~10天每次治疗前、第11天记录1次,如在疗程内无法记录(水疱未停止、未结痂、未脱痂),则在第30、60、90天随访时记录。

1.3.2 *疼痛评价指标* (1)疼痛强度(mm):采用国际通用的视觉模拟评分法(VAS评定法,单位:mm)判定疼痛强度,0表示不痛,100 mm表示患者能够想象的最大疼痛强度;(2)疼痛开始缓解时间(d):从患者接受治疗时开始,按照公式:疼痛缓解百分数=(首次治疗前VAS评分-本次治疗前VAS评分)/首次治疗前VAS评分×100%,算出每次治疗前疼痛缓解百分数,记录疼痛缓解程度百分数恒定在30%以上所需时间。第(1)项于试验第1~10天每次治疗前、第11天记录。第(2)项于试验第1~10天每次治疗前、第11天记录1次;如在疗程内无法记录(疼痛未缓解或者消失),则在第30、60、90天随访时记录。

1.3.3 *带状疱疹后遗神经痛发生* 于试验第30、60、90天进行随访记录。

1.3.4 *综合疗效评价* 参照中华人民共和国中医药行业标准《中医病证诊断疗效标准》(ZY/T001.8-94)中皮肤科“蛇串疮"的疗效标准[19]。(1)痊愈:皮疹消退,临床体征消失,无疼痛后遗症;(2)好转:皮疹消退约30%,疼痛明显减轻;(3)未愈:皮疹消退不足30%,仍有疼痛。有效率=(痊愈+好转)/总例数×100%,于最后一次治疗结束后观察。

1.3.5 *不良反应* 记录两组患者治疗过程中的全身反应、出血、感染、注射疼痛、晕针等不良反应。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件进行分析。对所得数据中两组患者性别、30、60、90 d PHN发生率及综合疗效的总有效率采用χ^2检验或Fisher精确概率法,对综合疗效分级比较采用非参数检验(Mann-Whitney *U*检验)。计量资料以均数±标准差表示,对疱疹及疼痛评价指标组间比较采用成组*t*检验,以双侧$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

64例HZ患者,其中A组:男13例,女19例,年龄50~86岁,平均69.5±20.6岁。B组:男11例,女21例,年龄53~88岁,平均72.5±22.4岁。两组在性别、年龄、病程、治疗前疼痛评分等方面的差异均无统计学意义($P>0.05$,表1)。

2.1 疱疹评价指标比较

两组止疱时间、结痂时间、脱痂时间比较,差异有统计学意义($P<0.01$),说明A组止疱时间、结痂时间及脱痂时间均短于B组(表2)。

2.2 疼痛评价指标比较

两组治疗前VAS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明两组具有可比性。两组治疗前后VAS评分比较,差异有统计学意义($P<0.01$),说明两组均有镇痛效果。A组治疗后VAS评分、疼痛开始缓解时间与B组相比,差异有统计学意义($P<0.01$),说明A组镇痛效果优于B组(表3)。

表1 两组患者间基线比较

Tab.1 Demographic and clinical data of the two groups (*Mean*±*SD*, *n*=32)

Group	Gender (M/F)	Age (year)	Time of malaise (day)	Time of pain (day)	Time of blister (day)
A	13/19	69.5±20.6	5.5±1.7	4.7±1.5	3.3±1.4
B	11/21	72.5±22.4	5.3±1.5	4.4±1.8	3.6±1.2
χ^2/t	χ^2=0.267	*t*=0.558	*t*=0.499	*t*=0.724	*t*=0.920
P	0.606	0.579	0.620	0.472	0.361

Group A: Intradermal injection of methylene blue and lidocaine plus oral valaciclovir; Group B: Intradermal injection of lidocaine plus oral valaciclovir.

表2 疱疹评价指标比较

Tab.2 Comparison of the herpes evaluation index between the two groups (*Mean*±*SD*, *n*=32)

Group	Time of new blister ceasing (day)	Time of blister incrustation (day)	Time of blister decrustation (day)
A	3.9±1.1	6.3±1.6	13.1±2.7
B	5.5±0.9	10.3±2.3	20.1±3.6
t	6.368	8.076	8.800
P	<0.001	<0.001	<0.001

表3 疼痛评价评价指标比较

Tab.3 Comparison of the pain rating index between the two groups (*Mean*±*SD*, *n*=32)

Group	VAS score before treatment (mm)	VAS score after treatment (mm)	Time of pain relief (day)
A	73.2±11.4	18.5±15.3[a]	3.5±1.7
B	71.0±12.2	35.8±17.6[b]	12.6±3.2
t	0.745	4.196	14.210
P	0.459	<0.001	<0.001

VAS score before treatment was comparable between the two groups(*P*>0.05); a: *P*<0.01 *vs* VAS score before treatment; b: *P*<0.01 *vs* VAS score before treatment.

2.3 带状疱疹后遗神经痛发生率

两组30 d后遗神经痛的发生率两组间差异有统计学意义(*P*<0.05),说明A组在预防PHN发生方面优于B组,60 d、90 d两组差异无统计学意义(*P*>0.05),但A组发生PHN的例数明显少于B组(表4)。

2.4 综合疗效比较

两组综合疗效比较,A组痊愈21例,好转9例,未愈2例,B组痊愈15例,好转5例,未愈12例,两组相比差异有统计学意义(*Z*=-2.175,*P*=0.030)。A组总有效率达93.8%,B组总有效率达62.5%,经统计学分析,两组有效率差异有统计学意义(χ^2=9.143,*P*=0.002)。

2.5 安全性评价

两组患者治疗过程中均未出现全身反应,出血、感染、晕针等不良反应。A组患者注射亚甲蓝后出现不同程度的注射疼痛,但均可耐受,且在注射后的6 h内均可消失,6例患者注射部位出现轻度的麻木感,但均在治疗后的2~4周内消失,12例患者注射部位皮肤出现不同程度的蓝染,在注射后的2~4周内均消失。B组患者同样

表4 带状疱疹后遗神经痛发生率比较

Tab.4 Comparison of incidence of postherpetic neuralgia between the two groups (n=32)

Group	Number of postherpetic neuralgia (n)		
	30 days	60 days	90 days
A	2	1	0
B	13	6	4
χ^2	10.536	-	-
P	0.001	0.104	0.113

出现不同程度的注射疼痛,但均可耐受。

3 讨论

本研究结果表明,皮内注射亚甲蓝联合伐昔洛韦抗病毒治疗HZ在缩短止疱时间、结痂时间、脱痂时间,降低疼痛强度,缩短疼痛缓解时间及预防和减少PHN发生率方面优于皮内注射利多卡因联合抗病毒治疗(阳性对照)。

及时应用抗病毒是治疗HZ的关键步骤之一,盐酸伐昔洛韦[20-21]是目前临床上治疗带状疱疹最新抗病毒药,同时皮内注射[10-11]是治疗HZ的有效手段之一。因此,本研究选取盐酸伐昔洛韦联合皮内注射利多卡因作为阳性对照组。

HZ患者合并中重度疼痛和高龄(≥50岁)是PHN形成的两个重要危险因素[7-9],本研究纳入患者VAS≥40分,年龄≥50岁,因此,是形成PHN的高危人群。常规的抗病毒[22]在疱疹出现后的72 h内治疗可有效缩短HZ的病程、减轻疼痛、降低PHN的发生,但在≥50岁HZ患者仍有10%~30%[4]形成PHN,老年患者通常就诊较晚,易错过抗病毒治疗的最佳时间,因此,积极寻求治疗HZ及预防PHN发生的方法仍是临床重点研究之一。

在抗病毒治疗基础上,皮内注射亚甲蓝组在缩短疱疹病程,降低患者疼痛强度及预防和降低PHN发生方面优于皮内注射利多卡因,说明皮内注射亚甲蓝可有效的治疗HZ及预防和降低PHN的发生。目前关于皮内注射亚甲蓝治疗HZ的确切机制尚不明确,但其可能通过暂时性的灭活受损皮肤的感觉神经末梢,阻断感觉神经纤维的疼痛传导,打断疼痛的恶性循环,也可能通过直接抑制一氧化氮合成酶诱发抗伤害性刺激作用而发挥镇痛作用[23]。另外,皮肤的表皮与真皮层间含有丰富的神经末梢,皮内注射亚甲蓝可能通过上行轴浆流通道由皮内神经末梢到达受损的背根神经节、交感神经节及其周围神经,达到消除HZ患者神经系统的炎症,从而达到治疗HZ和预防PHN发生的目的。

文献报道采用皮内注射皮质激素[10-11]治疗HZ效果确切,循证医学表明急性期HZ患者使用糖皮质激素虽能够缓解疼痛,缩短病程,但并不能完全避免PHN的发生。老年患者常合并糖尿病、高血压、骨质疏松等疾病,应用皮内注射皮质激素可能诱发或加重感染的风险[24],同时加重原有疾病的严重程度。皮内注射亚甲蓝已用于临床治疗术后急性疼痛,本研究采用皮内注射亚甲蓝治疗HZ可避免上述风险,且未见严重不良反应。

皮内注射亚甲蓝复合局麻药,与文献报道硬膜外注射皮质激素复合局麻药[25]治疗HZ相似,可以达到缩短HZ病程及预防PHN发生的作用。但皮内注射亚甲蓝具有操作相对简单易行,安全性相对较高的特点,可有效的避免椎管内注射存在的潜在风险如椎管内感染、硬膜外血肿、椎管内粘连,全脊麻及心血管方面的不良反应。因此,皮内注射亚甲蓝值得临床推广。

本研究发现两组30 d PHN的发生率A组少于B组,说明抗病毒基础上采用皮内注射亚甲蓝及利多卡因较皮内注射利多卡因治疗HZ更能预防PHN的发生,60 d、90 d A组发生PHN的例数明显少于B组,但两组差异无统计学意义,可能与本研究样本量相对较少有关,今后需进一步加大样本含量,来进一步验证其差异。

综上,皮内注射亚甲蓝联合抗病毒治疗HZ可缩短HZ病程,缓解HZ的神经痛,降低PHN发生率,安全性相对较高,但针对其远期疗效还需进一步观察。

参考文献:

[1] Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, et al. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review[J]. BMC Infect Dis, 2013, 13(1): 170.

[2] Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective[J]. BMJ Open, 2014, 4(6): e004833.

[3] Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies[J]. Pain, 2014, 155(4): 654-62.

[4] Mick G, Hans G. Postherpetic neuralgia in Europe: the scale of the problem and outlook for the future[J]. J Clin Gerontol Geriat, 2013, 4(4): 102-8.

[5] Bricout H, Perinetti E, Marchettini P, et al. Burden of herpes zoster-associated chronic pain in Italian patients aged 50 years and over (2009-2010): a GP-based prospective cohort study[J]. BMC Infect Dis, 2014, 14(8): 637.

[6] Cohen JI. Herpes Zoster[J]. N Engl J Med, 2013, 369(7): 255-63.

[7] Forbes HJ, Thomas SL, Smeeth L, et al. A systematic review and meta-analysis of risk factors for postherpetic neuralgia[J]. Pain, 2016, 157(1): 30-54.

[8] Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, et al. Quantification of risk factors for postherpetic neuralgia in herpes zoster patients: A cohort study[J]. Neurology, 2016, 87(1): 94-102.

[9] Kim JH. Risk factor and prevention of postherpetic neuralgia[J]. Korean J Pain, 2015, 28(3): 167-8.

[10] Epstein E. Treatment of herpes zoster and postzoster neuralgia by subcutaneous injection of triamcinolone[J]. Int J Dermatol, 1981, 20 (1): 65-8.

[11] ChiarelloSE. Tumescent infiltration of corticosteroids, lidocaine, and epinephrine intodermatomes of acute herpetic pain or postherpet ic neuralgia[J]. Arch Dermatol, 1998, 134(3): 279-81.

[12] Patil CS, Padi SV, Singh VP, et al. Sildenafil induces hyperalgesia via activation of the NO-cGMP pathway in the rat neuropathic pain model[J]. Inflammopharmacology, 2006, 14(1/2): 22-7.

[13] Abacioğlu N, Tunçtan B, Akbulut E, et al. Participation of the components of L-arginine/nitric oxide/cGMP cascade by chemicallyinduced abdominal constriction in the mouse[J]. Life Sci, 2000, 67(10): 1127-37.

[14] Miclescu AA, Svahn M, Gordh TE. Evaluation of the protein biomarkers and the analgesic response to systemic methylene blue in patients with refractory neuropathic pain: a double-blind, controlled study[J]. J Pain Res, 2015, 8(9): 387-97.

[15] Tan KY, Seow-Choen F. Methylene blue injection reduces pain after lateral anal sphincterotomy[J]. Tech Coloproctol, 2007, 11(7): 68-9.

[16] Sim HL, Tan KY. Randomized single-blind clinical trial of intradermal methylene blue on pain reduction after open diathermy haemorrhoidectomy[J]. Colorectal Disease, 2014, 16(8): O283-7.

[17] Sutherland AD, Faragher IG, Frizelle F. Intradermal injection of methylene blue for the treatment of refractorypruritus ani[J]. Colorectal Dis, 2009, 11(3): 282-7.

[18] Samalavicius NE, Poskus T, Gupta RK, et al. Long-term results of single intradermal 1% methylene blue injection for intractable idiopathic pruritus ani: a prospective study[J]. Tech Coloproctol, 2012, 16(4): 295-9.

[19] 国家中医管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 186.

[20] Tyring SK, Plunkett S, Scribner AR, et al. Valomaciclovir versus valacyclovir for the treatment of acute herpes zoster in immunocompetent adults: A randomized, double-blind, active-controlled trial[J]. J Med Virol, 2012, 84(8): 1224-32.

[21] Ono F, Yasumoto S, Furumura M, et al. Comparison between famciclovir and valacyclovir for acute pain in adult Japanese immunocompetent patients with herpes zoster[J]. J Dermatology, 2012, 39(11): 902-8.

[22] Gnann JW, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster[J]. N Engl J Med, 2002, 347(8): 340-6.

[23] Mentes BB, Akin M, Leventoglu S, et al. Intradermal methylene blue injection for the treatment of intractable idiopathic pruritus ani: results of 30 cases[J]. Tech Coloproctol, 2004, 8(1): 11-4.

[24] Han Y, Zhang J, Chen N, et al. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013(3): CD005582.

[25] Van Wijck AJ, Opstelten W, Moons KG, et al. The PINE study of epidural steroids and local anaesthetics to prevent postherpetic neuralgia: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2006, 367(956): 219-24.

（编辑：孙昌朋）